

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 38/48		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/25059 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Juli 1997 (17.07.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/05703		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 19. December 1996 (19.12.96)		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 196 00 480.2 9. Januar 1996 (09.01.96) DE			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BEIERSDORF AG [DE/DE]; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfänger/Anmelder (<i>nur für US</i>): CHRISTIANSEN, Michael [DE/DE]; Pinnaurring 63, D-25436 Tornesch (DE). HERPENS, Andreas [DE/DE]; Gergenbusch 14c, D-21465 Reinbek (DE). SCHÖNROCK, Uwe [DE/DE]; Lerchenweg 33, D-23866 Nahe (DE). STEINKE, Sigrid [DE/DE]; Milchgrund 84, D-21075 Hamburg (DE). UNTIEDT, Sven [DE/DE]; Eimsbütteler Chaussee 88, D-20259 Hamburg (DE).			
(74) Gemeinsamer Vertreter: BEIERSDORF AG; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).			

(54) Title: USING SERINE-PROTEASES FOR ACNE AND INFLAMED COMEDONES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON SERIN-PROTEINASEN GEGEN AKNE UND ENTZÜNDETE COMEDONEN

(57) Abstract

This invention concerns the use of serine-proteases for controlling the development of impure skin or acne.

(57) Zusammenfassung

Verwendung von Serin-Proteinasen gegen das Erscheinungsbild der unreinen Haut bzw. der Akne.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Beschreibung**Verwendung von Serin-Proteinasen gegen Akne und entzündete Comedonen**

Die vorliegende Erfindung betrifft Wirkstoffe und Zubereitungen, solche Wirkstoffe enthaltend, welche gegen unreine Haut bzw. Akne wirksam sind.

Bei der unreinen Haut sind neben anderen Einflüssen bakterielle Sekundärinfektionen von ätiologischer Bedeutung. Einer der wichtigsten Mikroorganismen, der in Zusammenhang mit unreiner Haut steht, ist *Propionibacterium acnes*.

Unreine Haut und/oder Komedonen beeinträchtigen das Wohlbefinden der Betroffenen aber selbst in leichten Fällen. Da praktisch jeder oder jede Jugendliche von unreiner Haut irgendeiner Ausprägung betroffen ist, besteht bei vielen Personen Bedarf, diesem Zustand abzuheilen.

Beim Vollbilde der Akne, aber auch bei leichteren Ausprägungen, sind Entzündungen der Aknepusteln häufige Folge. Der Stand der Technik ließ es an Wirkstoffen, die eine befriedigende Behandlung im Sinne einer Heilung mangeln.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es also, einen gegen unreine Haut bzw. Akne wirksamen Stoff zu finden.

Es hat sich überraschenderweise gezeigt, und darin liegt die Lösung der Aufgabe, daß die Verwendung von Serin-Proteinasen gegen das Erscheinungsbild der unreinen Haut bzw. der Akne den Nachteilen des Standes der Technik abhilft.

- 2 -

Zwar wird in der Schrift WO 93/19731 die Verwendung von Proteasen gegen - unter anderem - Akne beschrieben, die a.a.O. beschriebenen Proteasen legten jedoch nicht die vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäß verwendeten Serin-Proteinasen.

Serin-Proteinasen enthalten im aktiven Zentrum einen für die Katalyse essentiellen L-Serin-Rest, welcher Teil der sogenannten katalytischen Triade (aus drei Aminosäuren) ist, die einander in der Tertiärstruktur der Enzyme nahekommen. Ein L-Histidinrest agiert als Akzeptor für das Proton der OH-Gruppe des Serins, welches bei der Katalyse das Protein nucleophil angreift. Ein L-Aspartatrest wirkt stabilisierend auf den Übergangszustand.

Erfindungsgemäß günstig zu verwenden ist beispielsweise eine Protease die von der Gesellschaft Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Dänemark, unter der Bezeichnung „SP 544 Protease“ erhältlich ist.

Erfindungsgemäß günstig, aber dennoch fakultativ können Antioxidantien in Kombination mit Serin-Proteinasen verwendet werden, wobei alle für kosmetische und/oder dermatologische Anwendungen geeigneten oder gebräuchlichen Antioxidantien erfindungsgemäß vorteilhaft in Betracht kommen.

Bevorzugt werden die Antioxidantien gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Camosin, D-Camosin, L-Camosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Zitronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA

- 3 -

und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), sowie Koniferylbenzoat des Benzoëharzes, Rutinsäure und deren Derivate, Ferulasäure und deren Derivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄) Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Die Menge der Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05 - 20 Gew.-%, insbesondere 1 - 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Sofern Vitamin E und/oder dessen Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001 - 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Es ist vorteilhaft, den erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen weitere gegen Akne wirksame Substanzen oder antientzündliche Wirkstoffe zuzugeben, beispielsweise Batylalkohol (α -Octadecylglycerylether), Selachylalkohol (α -9-Octadecenylglycerylether), Chimylalkohol (α -Hexadecylglycerylether) und/oder Bisabolol.

Es ist dem Fachmannen natürlich bekannt, daß anspruchsvolle kosmetische Zusammensetzungen zumeist nicht ohne die üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe denkbar sind. Darunter zählen beispielsweise Konsistenzgeber, Füllstoffe, Parfum, Farbstoffe, Emulgatoren, zusätzliche Wirkstoffe wie Vitamine oder Proteine, Lichtschutzmittel, Stabilisatoren, Antioxidantien, Insektenrepellentien, Alkohol, Wasser, Salze, antimikrobiell, proteolytisch oder keratolytisch wirksame Substanzen usw.

Es ist von Vorteil, den Wassergehalt der Formulierungen geringer als 65 Gew.-% und den Alkoholgehalt geringer als 20 Gew.-% zu halten. Ferner hat es sich als bevorzugt

- 4 -

herausgestellt, den Gehalt an Chelatbildnern so gering wie möglich zu halten, möglichst ganz auf Chelatbildner zu verzichten.

Es ist besonders vorteilhaft, den erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen Puffersubstanzen zuzufügen. Insbesondere vorteilhaft ist, wenn die Zubereitungen auf pH-Werte von 6,5 oder kleiner, insbesondere 6,0, abgepuffert werden.

Zur Anwendung werden die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen in der für Kosmetika üblichen Weise auf die Haut in ausreichender Menge aufgebracht.

Erfindungsgemäß verwendete kosmetische und dermatologische Zubereitungen können in verschiedenen Formen vorliegen, wie sie z.B. üblicherweise für diesen Typ von Zubereitungen eingesetzt werden. So können sie z.B. eine Lösung, eine Emulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen.

Es ist auch möglich und vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung, die erfindungsgemäß verwendeten Serin-Proteinasen in wässrige Systeme bzw. Tensidzubereitungen zur Reinigung der Haut einzufügen.

Die erfindungsgemäß verwendeten kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende, anfeuchtende und/oder feuchthalrende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Sofern die erfindungsgemäß verwendete kosmetische oder dermatologische Zubereitung eine Lösung oder Lotion darstellt, können als Lösemittel verwendet werden:

- Wasser oder wässrige Lösungen

- 5 -

- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Erfnungsgemäß verwendete Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z.B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Erfnungsgemäß verwendete Zubereitungen können auch günstig als Gele vorliegen, die neben den erfungsgemäßen Wirkstoffkombinationen und dafür üblicherweise verwendeten Lösemitteln, üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl, dann noch organische Verdickungsmittel enthalten, z.B. Gummiarabikum, Xanthangummi, Natriumalginat, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder anorganische Verdickungsmittel, z.B. Siliciumdioxid und/oder Aluminiumsilikate wie beispielsweise Bentonite, oder ein Gemisch aus Polyethylenglykol und Polyethylenglykolstearat oder -distearat. Das oder die Verdickungsmittel sind im Gel z.B. in einer Menge zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, enthalten.

Erfnungsgemäß verwendete feste Stifte enthalten z.B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester.

- 6 -

Die erfindungsgemäß verwendeten kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen enthalten bevorzugt 0,0001 - 5,00 Gew.-% einer oder mehrerer Serin-Proteinasen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Es ist vorteilhaft, den erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen weitere gegen Akne wirksame Substanzen zuzugeben, beispielsweise gegen *Propionibacterium acnes* wirksame Stoffe (etwa solche, die in DE-OS 42 29 707, DE-OS 43 05 069, DE-OS 43 07 976, DE-OS 43 37 711, DE-OS 43 29 379 beschrieben werden) aber auch andere gegen Akne wirksame Substanzen, beispielsweise all-trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure und verwandte Stoffe) oder antientzündliche Wirkstoffe, beispielsweise Batylalkohol (α -Octadecylglycerylether), Selachylalkohol (α -9-Octadecenylglycerylether), Chimylalkohol (α -Hexadecylglycerylether) und/oder Bisabolol.

Bevorzugt können die Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z.B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, um kosmetische und/oder dermatologische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen.

Enthalten die erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen UVB-Filtersubstanzen, können diese öllöslich oder wasserlöslich sein. Erfindungsgemäß vorteilhafte öllösliche UVB-Filter sind z.B.:

- 3-Benzylidencampher-Derivate, z.B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzylidencampher;
- 4-Aminobenzoësäure-Derivate, z.B. 4-(Dimethylamino)-benzoësäure(2-ethylhexyl)-ester, 4-(Dimethylamino)benzoësäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, z.B. 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, z.B. Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester, Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester, Salicylsäurehomomenthylester,
- Derivate des Benzophenons, z.B. 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, z.B. 4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)-ester,

- 7 -

- 2,4,6-Trianilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy) -1,3,5-triazin.

Vorteilhafte wasserlösliche UVB-Filter sind z.B.:

- Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolammonium-Salz, sowie die Sulfonsäure selbst;
- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, wie z.B. 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze.

Enthalten die erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen UVA-Filtersubstanzen, können diese erfindungsgemäß vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der Derivate des Dibenzoylmethans, z.B. 1-(4'-tert.Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion.

Die erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen können auch weitere anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen bzw. Abwandlungen davon. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösemittel verwendet. Bei alkoholischen Lösemitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Es ist von Vorteil, den Tensidgehalt der Formulierungen möglichst gering zu halten, insbesondere geringer als 5 Gew.-%.

Ansonsten gelten für diese Gruppe an kosmetischen und/oder dermatologischen Zubereitungen die üblichen Anforderungen, die der Fachmann an solche Zubereitungen und deren Inhaltsstoffe stellt.

Die folgenden Beispiele wollen die vorliegende Erfindung erläutern, ohne daß eine Beschränkung auf den Gehalt der Beispiele beabsichtigt ist. Die Mengenangaben bedeu-

- 8 -

ten stets, sofern nichts Anderes angegeben ist, Gewichts-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der jeweiligen Zubereitungen.

- 9 -

Beispiel 1

Akne-Tonic

	Gew.-%
Poloxamer 124	10,00
Butyenglycol	20,00
PEG-40-hydriertes Rizinusöl	2,00
Retinylpalmitat	0,36
Protease SP 544	0,06
Ethanol	20,00
Wasser	ad 100,00

Beispiel 2

Akne-Tonic

	Gew.-%
Poloxamer 124	10,00
Butyenglycol	20,00
Polysorbat 20	2,00
Protease SP 544	0,06
Ethanol	20,00
Wasser	ad 100,00

- 10 -

Patentansprüche:

1. Verwendung von einer oder mehreren Serin-Proteinasen gegen das Erscheinungsbild der unreinen Haut bzw. der Akne.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Serin-Proteinase oder die Serin-Proteinasen in kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen in Konzentrationen von 0,0001 - 5,000 Gew.-% vorliegt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.
3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß den Zubereitungen weitere antientzündliche Wirkstoffe zugegeben werden, gewählt aus der Gruppe der Antioxidantien, ferner Batylalkohol, Selachylalkohol, Chimylalkohol und Bisabolol.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No
PCT/EP 96/05703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K38/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	EP 0 759 293 A (OREAL) 26 February 1997 see page 1, line 53 - page 4, line 46 ---	1-3
X	WO 95 07686 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 23 March 1995 see page 2, line 14 - line 23 see page 4, line 13 - line 19 see page 4, line 32 - page 19, line 22 ---	1-3
X	WO 95 07687 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 23 March 1995 see page 2, line 16 - line 27 see page 3, line 32 - page 4, line 2 see page 4, line 16 - page 19, line 5 ---	1-3
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *'E' earlier document but published on or after the international filing date
- *'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 April 1997

Date of mailing of the international search report

14.05.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No
PCT/EP 96/05703

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 07688 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 23 March 1995 see page 2, line 16 - line 31 see page 4, line 1 - line 7 see page 4, line 21 - page 19, line 32 ---	1-3
X	WO 93 19732 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 14 October 1993 see page 2, line 26 - page 3, line 6 see page 4, line 16 - line 23 see page 5, line 1 - page 14, line 14 ---	1-3
A	WO 93 19731 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 14 October 1993 cited in the application see page 2, line 6 - page 12, line 28 ---	1-3
A	WO 88 04176 A (RUDOV DAVID) 16 June 1988 see page 4, line 12 - line 24 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/05703

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0759293 A	26-02-97	FR 2737115 A		31-01-97
		JP 9040544 A		10-02-97
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9507686 A	23-03-95	AU 7695394 A		03-04-95
		CA 2168869 A		23-03-95
		EP 0719134 A		03-07-96
		US 5545402 A		13-08-96
		ZA 9407138 A		15-03-96
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9507687 A	23-03-95	AU 7656794 A		03-04-95
		AU 7656894 A		03-04-95
		CA 2166531 A		23-03-95
		CA 2168870 A		23-03-95
		WO 9507688 A		23-03-95
		EP 0719132 A		03-07-96
		EP 0719133 A		03-07-96
		NZ 273328 A		27-08-96
		NZ 273329 A		25-09-96
		ZA 9407139 A		15-03-96
		ZA 9407145 A		15-03-96
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9507688 A	23-03-95	AU 7656794 A		03-04-95
		AU 7656894 A		03-04-95
		CA 2166531 A		23-03-95
		CA 2168870 A		23-03-95
		WO 9507687 A		23-03-95
		EP 0719132 A		03-07-96
		EP 0719133 A		03-07-96
		NZ 273328 A		27-08-96
		NZ 273329 A		25-09-96
		ZA 9407139 A		15-03-96
		ZA 9407145 A		15-03-96
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9319732 A	14-10-93	AU 675427 B		06-02-97
		AU 3896293 A		08-11-93
		EP 0633765 A		18-01-95
		JP 7505384 T		15-06-95
		US 5554366 A		10-09-96
		ZA 9302404 A		02-10-94
-----	-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 96/05703

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9319731 A	14-10-93	AU 675426 B AU 3896193 A EP 0633764 A JP 7505383 T US 5439935 A ZA 9302403 A	06-02-97 08-11-93 18-01-95 15-06-95 08-08-95 02-10-94
WO 8804176 A	16-06-88	AU 599725 B AU 8198587 A CA 1298558 A DE 3784695 T EP 0279984 A ES 2054690 T HK 118494 A IE 60403 B IL 84668 A JP 1502820 T SG 108794 A US 4943433 A ZA 8709053 A	26-07-90 09-06-88 07-04-92 14-10-93 31-08-88 16-08-94 04-11-94 13-07-94 27-02-94 28-09-89 13-01-95 24-07-90 26-05-88

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/05703

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K38/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBiete

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	EP 0 759 293 A (OREAL) 26. Februar 1997 siehe Seite 1, Zeile 53 - Seite 4, Zeile 46	1-3
X	WO 95 07686 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 23. März 1995 siehe Seite 2, Zeile 14 - Zeile 23 siehe Seite 4, Zeile 13 - Zeile 19 siehe Seite 4, Zeile 32 - Seite 19, Zeile 22	1-3
X	WO 95 07687 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 23. März 1995 siehe Seite 2, Zeile 16 - Zeile 27 siehe Seite 3, Zeile 32 - Seite 4, Zeile 2 siehe Seite 4, Zeile 16 - Seite 19, Zeile 5	1-3

	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *'A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *'E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *'L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *'O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benennung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *'P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *'T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *'X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *'Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

2

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21. April 1997

14.05.97

Name und Postanschrift der internationale Recherchenbehörde
Europäischer Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rempp, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/05703

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 07688 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 23.März 1995 siehe Seite 2, Zeile 16 - Zeile 31 siehe Seite 4, Zeile 1 - Zeile 7 siehe Seite 4, Zeile 21 - Seite 19, Zeile 32 ---	1-3
X	WO 93 19732 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 14.Oktober 1993 siehe Seite 2, Zeile 26 - Seite 3, Zeile 6 siehe Seite 4, Zeile 16 - Zeile 23 siehe Seite 5, Zeile 1 - Seite 14, Zeile 14 ---	1-3
A	WO 93 19731 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 14.Oktober 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2, Zeile 6 - Seite 12, Zeile 28 ---	1-3
A	WO 88 04176 A (RUDOV DAVID) 16.Juni 1988 siehe Seite 4, Zeile 12 - Zeile 24 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentsfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/05703

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentsfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0759293 A	26-02-97	FR	2737115 A	31-01-97
		JP	9040544 A	10-02-97

WO 9507686 A	23-03-95	AU	7695394 A	03-04-95
		CA	2168869 A	23-03-95
		EP	0719134 A	03-07-96
		US	5545402 A	13-08-96
		ZA	9407138 A	15-03-96

WO 9507687 A	23-03-95	AU	7656794 A	03-04-95
		AU	7656894 A	03-04-95
		CA	2166531 A	23-03-95
		CA	2168870 A	23-03-95
		WO	9507688 A	23-03-95
		EP	0719132 A	03-07-96
		EP	0719133 A	03-07-96
		NZ	273328 A	27-08-96
		NZ	273329 A	25-09-96
		ZA	9407139 A	15-03-96
		ZA	9407145 A	15-03-96

WO 9507688 A	23-03-95	AU	7656794 A	03-04-95
		AU	7656894 A	03-04-95
		CA	2166531 A	23-03-95
		CA	2168870 A	23-03-95
		WO	9507687 A	23-03-95
		EP	0719132 A	03-07-96
		EP	0719133 A	03-07-96
		NZ	273328 A	27-08-96
		NZ	273329 A	25-09-96
		ZA	9407139 A	15-03-96
		ZA	9407145 A	15-03-96

WO 9319732 A	14-10-93	AU	675427 B	06-02-97
		AU	3896293 A	08-11-93
		EP	0633765 A	18-01-95
		JP	7505384 T	15-06-95
		US	5554366 A	10-09-96
		ZA	9302404 A	02-10-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/05703

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9319731 A	14-10-93	AU 675426 B AU 3896193 A EP 0633764 A JP 7505383 T US 5439935 A ZA 9302403 A	06-02-97 08-11-93 18-01-95 15-06-95 08-08-95 02-10-94
WO 8804176 A	16-06-88	AU 599725 B AU 8198587 A CA 1298558 A DE 3784695 T EP 0279984 A ES 2054690 T HK 118494 A IE 60403 B IL 84668 A JP 1502820 T SG 108794 A US 4943433 A ZA 8709053 A	26-07-90 09-06-88 07-04-92 14-10-93 31-08-88 16-08-94 04-11-94 13-07-94 27-02-94 28-09-89 13-01-95 24-07-90 26-05-88